

N° D'ORDRE :

474

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ANNE-MARIE ANTHONY-BARBIER

PREMIÈRE THÈSE :

SYNTHÈSE DE COMPOSES ISOQUINOLEIQUES
COMPARABLES A L'EMETINE

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 30 Mars 1955, devant la Commission d'examen

MM. GAULT, *Président*

JACQUINOT } *Examineurs*
WIEMANN }
RUMPF, *Invité*

IMPRIMERIE L'UNION TYPOGRAPHIQUE

26, Rue Jules-Guesde

VILLENEUVE-SAINT-GEORGES (S.-&-O.)

—
1956

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	JANET	T	Mécanique analytique et mécanique céleste.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique	PETIT	T	Biologie maritime.
Robert LÉVY	T	Physiologie comparée.	QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	GALLIEN	T	Embryologie.
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	EICHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.).
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.).
JOB	T	Chimie générale.	M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie-physique.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	THELLIER	T	Physique du Globe.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	AUDUBERT	T	Electrochimie.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	L'HÉRITIER	T	Génétique.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	GRIVET	T	Radioélectricité.
M. CURIE	T	Physique (P.C.B.).	PONCIN	T	Mécanique des fluides.
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	THIERY	T	Mécanique appliquée.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
Jacques BOURCART..	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	QUELET	T	Chimie organique.
M ^{me} JOLIO-CURIE...	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	GAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
PLANTEFOL	T	Botanique.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CABANNES	T	Recherches physiques.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.	JUNG	T	Pétrographie.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	TRILLAT	T	Chimie physique.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	WIEMANN	T	Chimie (M.P.C.).
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste.
WYART	T	Minéralogie.	VASSY		Physique de l'atmosphère.
TEISSIER	T	Zoologie.	DESTOUCHES		Théories physiques.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	M. PRUVOST	T	Géologie.
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
MONNIER	T	Physiologie des fonctions.	HOCART	T	Minéralogie.
PIVETEAU	T	Géologie.	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
LAFFITE	T	Chimie générale.	CHOQUET	T	Calcul différentiel et intégral.
FAYARD	T	Mécanique générale.	FELDMANN		Biologie (P.C.B.).
COULOMB	T	Physique du Globe.	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (P.C.B.).	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	FORTET	T	Calcul des probabilités.
P. DRACH	T	Zoologie.	SCHWARTZ	T	Méthode mathématique de la physique.
KASTLER	T	Physique.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
EPHROSSI	T	Génétique.	MALAVARD	T	Aviation.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique	BRELOT	T	Calcul différentiel.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
LUCAS	T	Physique.	BUVAT		Botanique (E.N.S.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	DUGUE	T	Statistiques mathématiques.
ARNULF	T	Optique appliquée.	GELOSO		Chimie (S.P.C.N.).
MAX MORAND	T	Physique.	SOULAIRAC		Psychophysiologie.
SOLEILLET	T	Physique.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
DANJON	T	Astronomie.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.	CHADEFAUD		Botanique.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	DESTRIAU		Physique (M.P.C.).
			M ^{lle} LE BRETON		Physiologie générale.
			SALEM		Mathématiques générales.
			ESCLANGON	T	Physique (P.C.B.).
			LELONG	T	Mathématiques générales.

Secrétaire Général Ch. MONIER

N° D'ORDRE :

474

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ANNE-MARIE ANTHONY-BARBIER

PREMIÈRE THÈSE :

**SYNTHÈSE DE COMPOSES ISOQUINOLEIQUES
COMPARABLES A L'EMETINE**

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 30 Mars 1955, devant la Commission d'examen

MM. GAULT, *Président*

JACQUINOT
WIEMANN } *Examineurs*
RUMPF, *Invité*

IMPRIMERIE L'UNION TYPOGRAPHIQUE

26, Rue Jules-Guesde

VILLENEUVE-SAINT-GEORGES (S.-&O.)

1956

SYNTHÈSE DE COMPOSÉS ISOQUINOLÉIQUES COMPARABLES A L'ÉMÉTINE

L'émétine est un alcaloïde que l'on extrait de l'Ipecacuanha, plante de la famille des Rubiacées, originaire de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud. Isolée en 1817 par Pelletier [1], cette base constitue une poudre blanche amorphe qui jaunit à la lumière ($F = 74^\circ$). Elle a suscité un intérêt considérable en raison de son action amibicide spécifique sur *Entamoeba histolytica* [2], [3], le protozoaire responsable de la dysenterie amibienne, ainsi que pour ses effets thérapeutiques vis-à-vis des infections causées par certaines bactéries [4].

Afin de mieux situer notre travail de synthèse et de mieux comprendre les problèmes qui se posent, il convient, en premier lieu, de faire le point, en dégagant les résultats positifs des travaux et des polémiques auxquels a donné lieu l'établissement de la structure chimique de l'émétine par identification des produits de dégradation systématique. Il importe aussi de comparer l'activité biologique de cet alcaloïde à celle des divers produits connus de structure analogue.

I. — STRUCTURE DE L'ÉMÉTINE

B. H. Paul et A. J. Cownley [5] ont admis pour l'émétine la formule brute $C_{30}H_{44}O_4N_2$. Des travaux postérieurs [6], [7], [8] ont permis d'établir la composition correcte : $C_{29}H_{40}O_4N_2$. Hesse [9] a constaté la présence de quatre groupements méthoxyle et Keller [10], celle d'un groupement basique secondaire et d'un groupement basique tertiaire.

Ces recherches, ainsi que celles qui ont été effectuées sur les alcaloïdes voisins, ont permis de ranger ces composés parmi les dérivés isoquinoléiques. L'oxydation au moyen de permanganate de potassium donne, en effet, de l'acide diméthoxy-6,7 isoquinoléine carboxylique-1.

On a proposé trois formules développées, basées soit sur l'étude des produits obtenus par dégradation et sur des considérations plus ou moins spé-

latives, soit sur les possibilités de biogénèse de l'alcaloïde (tableau I).

Toutes ces formules ont été défendues et critiquées dans des travaux remarquables.

Nous insisterons surtout sur les recherches récentes, car la question de la structure de l'émé-

Hesse [19], puis par Karrer [15], [16], mais il a été difficile de dépasser la troisième étape de cette dégradation progressive, les produits obtenus ne cristallisant pas. En 1944, Ahl et Reichstein [20], puis Späth et Pailer [21], [22], [23] ont opéré la dégradation sur le dérivé N-acétyl de l'émétine, tandis que Battersby et Openshaw [24], en 1949, ont résolu la difficulté des cristallisations en hydrogénant les produits qu'ils obtenaient à chaque étape, afin d'éviter les chaînes éthyléniques. Tous ces travaux récents ont permis d'admettre la formule III. Cette formule a été confirmée par une explication de la biogénèse de l'alcaloïde, donnée par Robinson [14]; tout récemment, une synthèse totale, effectuée par des savants russes [25], [26], [27], [28], [29], l'a vérifiée de façon remarquable.

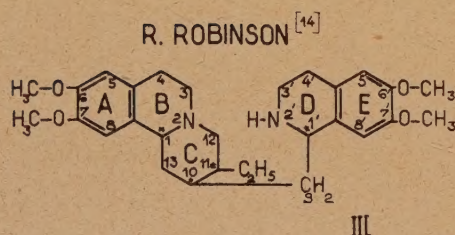
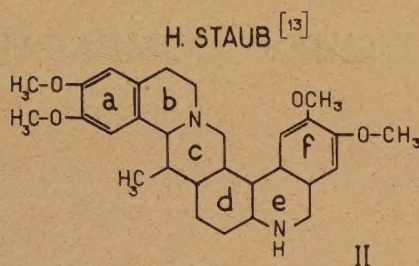
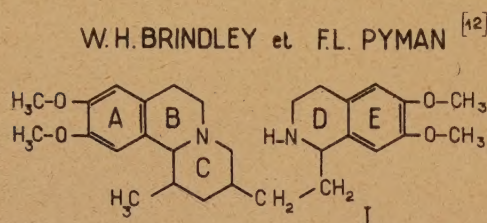
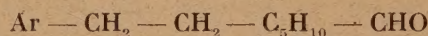


TABLEAU I

TRAVAUX DE PAILER [21], [22], [23]

Cet auteur et ses collaborateurs ont effectué deux séries de dégradations selon la méthode d'Hofmann [17], [18]; la première consiste à éliminer l'azote tertiaire N_a et tous les atomes des cycles A et B; la deuxième élimine l'azote secondaire N_b et tous les atomes des cycles D et E.

Nous n'insisterons pas ici sur les détails opératoires, car ce sont surtout les conclusions de ce travail qui importent. Les deux séries de dégradations résumées schématiquement dans le tableau II ont abouti au même composé carbonylé non éthylénique dont l'identité a été prouvée après transformation en semicarbazone.

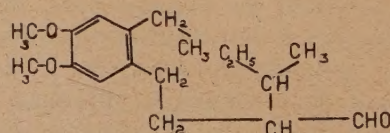


tine a fait, en 1949, l'objet d'une très intéressante étude dans laquelle J. M. Janot [11] discute les trois formules proposées, manifestant déjà une préférence en faveur de celle de Robinson qui devait être vérifiée au cours des années suivantes.

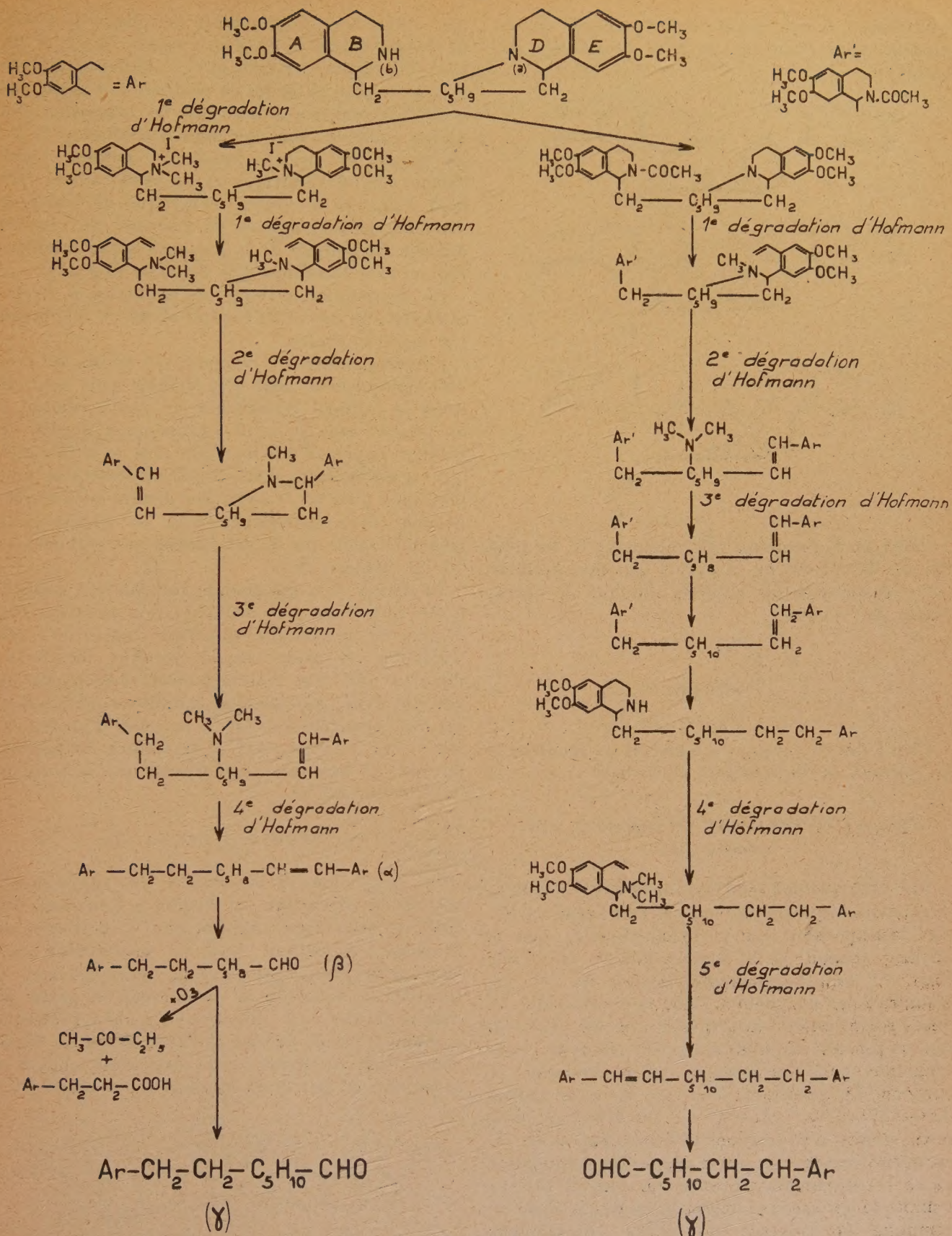
Les formules I et II ont été suggérées dès 1927 et ont été les seules admises jusqu'en 1944, date à laquelle des faits d'expérience ont conduit à les mettre en doute, puis à les abandonner pour adopter la structure III qu'une synthèse totale devait confirmer.

C'est surtout l'identification des produits de dégradation de l'émétine selon la méthode d'Hofmann [17], [18] qui a apporté des éclaircissements sur la structure exacte de l'alcaloïde. Cette méthode permet l'ouverture des cycles azotés par méthylation à fond et distillation en présence d'alcalis. Les premiers essais sur l'émétine furent réalisés par

Dans la première série, Ar est constitué par le reste diméthoxy-4,5 éthyl-2 phénilyque des noyaux D et E et, dans la deuxième série, par celui qui provient des noyaux A et B. D'autre part, l'ozonolyse de l'aldéhyde non saturé (β), obtenu dans le premier cas, conduit à la formation de méthyl-éthyl cétone et d'acide β -(diméthoxy-4,5 éthyl-2 phényl) propionique. Il n'y a qu'une structure de l'aldéhyde final, qui soit susceptible d'expliquer ces résultats :

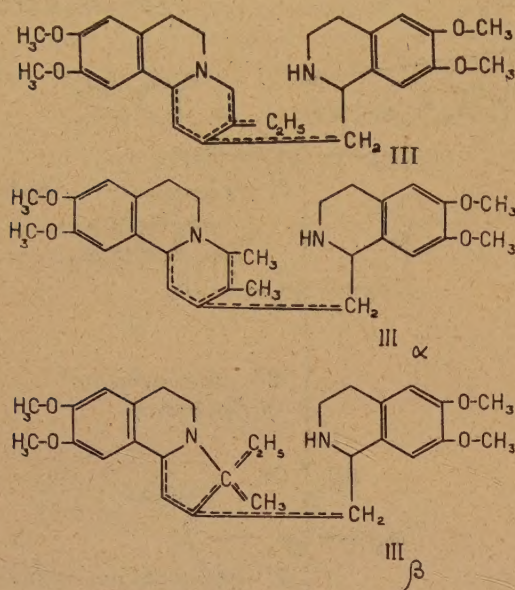


Ces mêmes auteurs ont entrepris avec succès la synthèse d'un tel aldéhyde, vérifiant ainsi la struc-

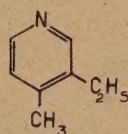


TABEAU II

ture admise. A cette formule de l'aldéhyde correspondant, pour l'émétine, les trois possibilités suivantes :



Pailer et Porschinski [23] adoptent la formule III, car ils ont obtenu la β -éthyl γ -méthyl pyridine par déshydrogénation de deux produits de dégradation de l'émétine.



C'est à des conclusions semblables qu'aboutissent les travaux de Battersby et Openshaw.

TRAVAUX DE BATTERSBY ET OPENSHAW [24] (tableau III)

Par méthylation à fond de l'émétine (1) on obtient le composé vinylique (2) qui est hydrogéné en (3). La décomposition du di-(iodométhylate) par la chaleur conduit à la triméthylamine et à une base (4) dont la structure, dérivée de (3), est confirmée par l'oxydation. Cette dernière donne en effet l'acide éthyl-6 vératrique et un acide aminé (5) qui n'a pu être cristallisé et dont l'analyse de l'ester éthylique n'indique aucune perte d'atomes de carbone. Le dérivé (4) contient donc le radical $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-$ et le C—9 de l'émétine porte deux atomes d'hydrogène. L'hydrogénation de (4) en dérivé saturé (6), suivie d'une iodométhylation et de la dégradation d'Hofmann, fournit (7). La similitude des spectres d'absorption de (7) et de (4) implique la présence du même chromophore

$\text{Ar}-\text{CH}=\text{C}<$ et la stabilité thermique de l'iodométhylate impose l'ouverture entre N_a et C—1. En effet, l'ouverture entre N_a et C—12 donnerait une amine alcoylée et arylée en position α et semblable à (3). L'expérience montre que les iodométhylates de tels composés sont instables. L'oxydation de (7) au moyen de permanganate de baryum donne l'acide éthyl-6 vératrique et un acide aminé (12) dont l'analyse de l'ester méthylique ne témoigne d'aucune perte d'atomes de carbone. Ce résultat dément l'hypothèse de la présence d'une ramification en C—13 admise par Brindley et Pyman.

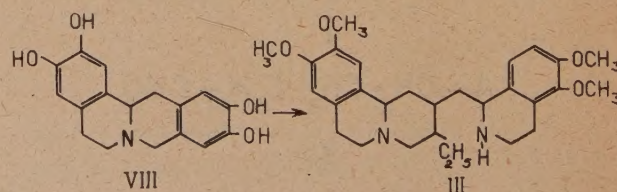
La dégradation d'Hofmann appliquée à l'iodométhylate du dérivé (7) conduit au dérivé (α) obtenu par Späth et Pailer.

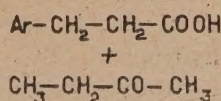
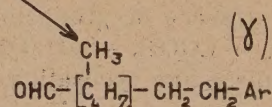
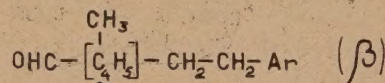
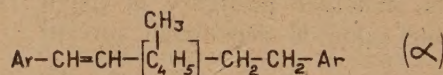
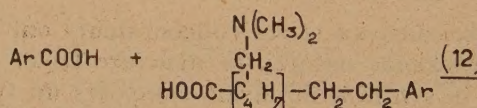
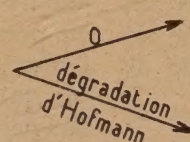
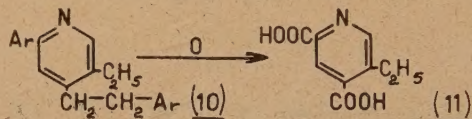
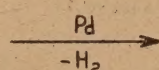
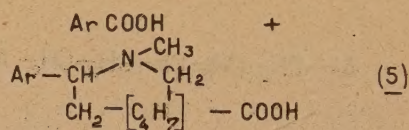
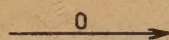
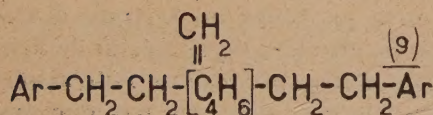
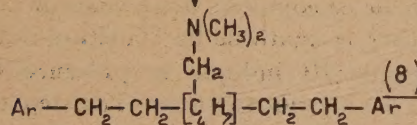
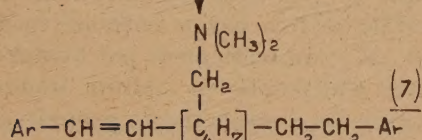
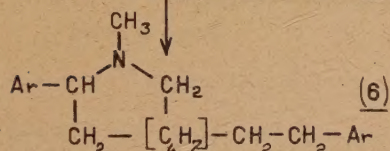
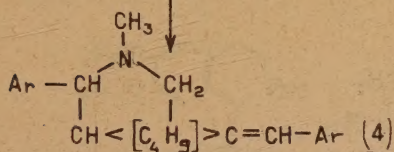
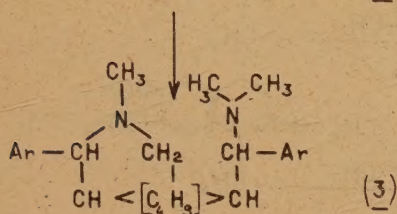
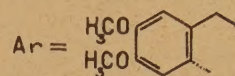
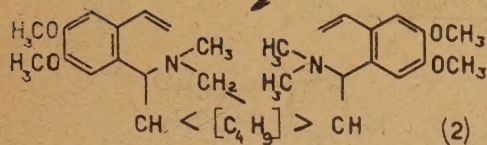
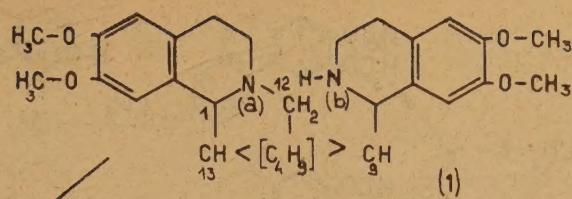
L'hydrogénation du composé (7) donne un produit optiquement actif (8). Méthylé puis dégradé selon la méthode d'Hofmann, ce dérivé conduit à un produit sans azote (9) optiquement inactif. Ce résultat permet d'affirmer que c'est le carbone-11 qui est asymétrique dans (8). Trois structures sont plausibles pour (9) et à chacune d'entre elles correspondent deux possibilités pour la structure de l'émétine selon que N_a est attaché aux carbones-12 ou -11 (tableau IV).

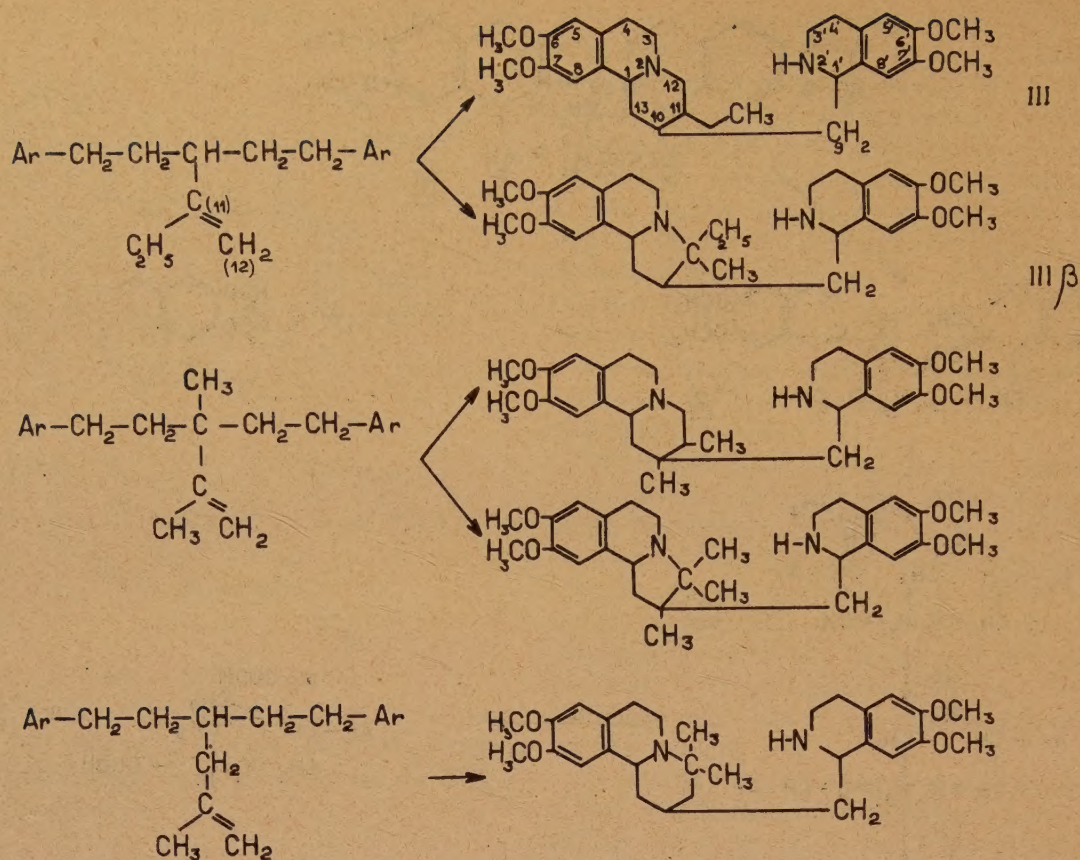
Le dérivé (6) a été chauffé sur charbon palladié à 250° et a donné avec déméthylation une base (10), dérivée de la pyridine, qui s'est transformée par oxydation en acide éthyl-5 pyridine dicarboxylique-2,4 (11). Un réarrangement moléculaire ne pouvant avoir lieu dans les conditions opératoires, ces faits montrent à la fois la présence d'un radical éthyle sur le carbone-11 et la nature hexagonale du cycle C. Les auteurs concluent que la formule de l'émétine est III.

HYPOTHÈSE DE ROBINSON [14]

Les suggestions de Woodward [30] sur la biogénèse de la strychnine ont inspiré à Robinson, dès 1948, un mécanisme analogue pour la biogénèse de l'émétine. Admettant que la méthylation des hydroxyles phénoliques a lieu ultérieurement, il construit le squelette de la molécule à partir de trois molécules de β -(dihydroxy-3,4 phényl) alanine et d'une molécule de formaldéhyde. Selon un mécanisme assez complexe, cette hypothèse aboutit à la formule III par l'intermédiaire du composé VIII.

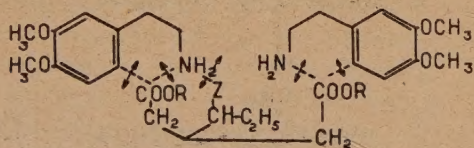






SYNTHÈSE DE L'ÉMÉTINE [25], [26], [27], [28], [29]

Preobrazhenskii et ses collaborateurs ont admis, pour l'alcaloïde naturel, la structure III et ils ont réalisé la synthèse de divers composés du type (a) dont la structure préfigure la partie centrale de l'émétine selon le découpage suivant :



La présence de groupements réactifs Z tels que —CN, —COOH, —CH(OR)₂ ou —CH₂Br permet de réaliser une cyclisation appropriée par condensation avec deux molécules d'homovératrylamine. Le composé (a) le plus avantageux est l'ester β-(α'-cyanopropyl) glutarique obtenu de la façon suivante (tableau V) : l'ester de l'acide acétone-dicarboxylique [31] (c) est hydrogéné [32], [33] en présence de nickel comme catalyseur, en ester de l'acide β-hydroxyglutarique (d), le dérivé acé-

tylé (e) [34], [35], [36] est transformé en acide glutaconique (f). Sur la double liaison de ce dernier, le cyanacétate se fixe par le carbone médian pour donner (g) [37]; un traitement par l'iodure d'éthyle en présence d'alcoolate de sodium donne ensuite l'ester β-(α'-cyano α'-carbéthoxy propyl) glutarique (h) qui est enfin partiellement saponifié et décarboxylé en composé (a).

A partir de ce composé, deux voies ont été suivies pour réaliser la synthèse de l'émétine (tableau VI).

La formule III indique la présence de quatre carbones asymétriques, donc l'existence possible de 16 isomères. Le résultat de ces opérations est un mélange, à la fois solide et liquide, d'isomères dus en particulier aux carbones asymétriques C—1 et C—1'. Ce mélange a été transformé en différents sels et on a pu isoler un tartrate dextrogyre que l'on a vérifié être identique à celui de l'émétine, par un spectre d'absorption dans l'ultraviolet, par des réactions colorées, ainsi que par une oxydation en sel de rubrémétine.

Cette synthèse constitue une vérification éclatante des hypothèses sur la structure de l'émétine.

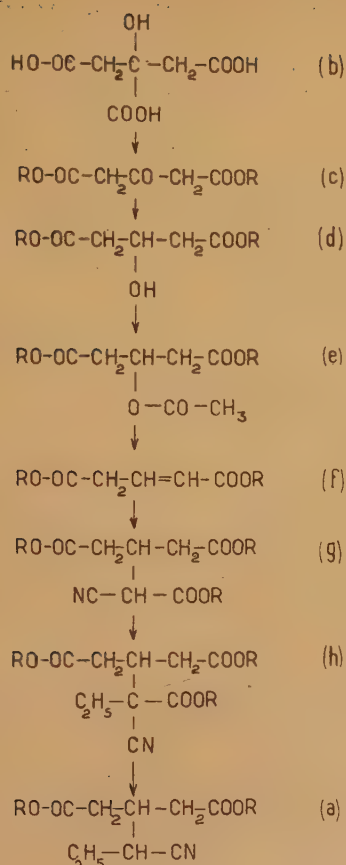


TABLEAU V

II. — COMPOSÉS DE STRUCTURE ANALOGUE A CELLE DE L'ÉMÉTINE ET COMPARAISON DE LEURS ACTIVITÉS BIOLOGIQUES (tableau VII).

Depuis de nombreuses années, l'émétine est employée en thérapeutique sous des formes variées. Parmi ses divers effets biologiques, le plus important est de beaucoup sa très remarquable action sur *Entamoeba histolytica*, le protozoaire qui provoque la dysenterie amibienne [2], [3]. Etant donné le prix de revient élevé et la toxicité notable de cet alcaloïde, la préparation de composés de structure analogue, susceptibles d'avoir une activité amibicide intéressante et une toxicité moindre, a suscité de nombreux travaux.

Les premiers essais de Child et Pyman [38] ont consisté à former des molécules de structure symétrique dont les formules diffèrent de celle de l'émétine par l'ouverture du cycle C et qui sont constituées par deux noyaux tétrahydro- ou dihydroisoquinoléiques réunis en 1,1' par une chaîne méthylénique plus ou moins longue. Ces composés

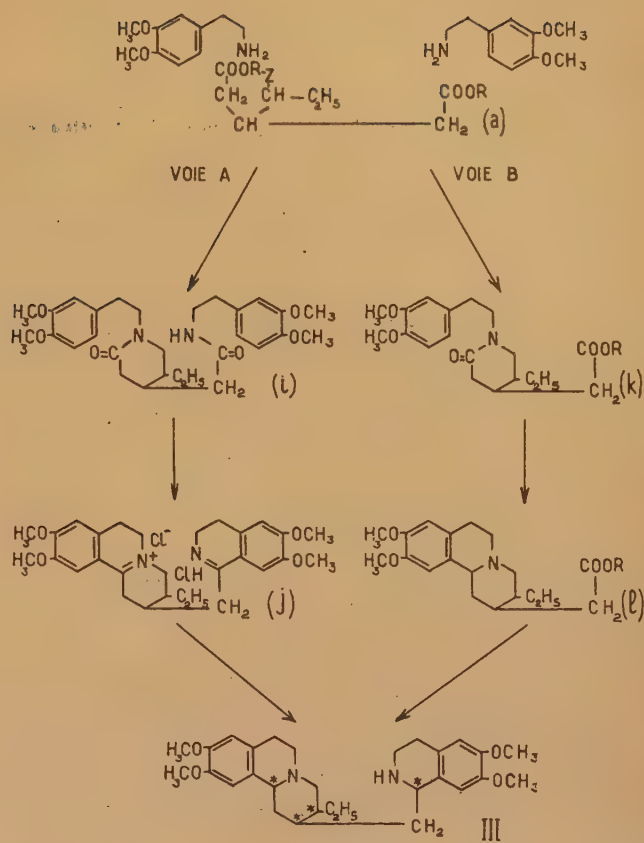
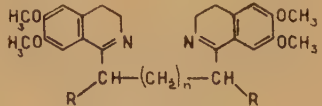
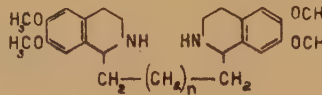
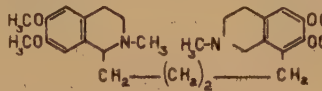
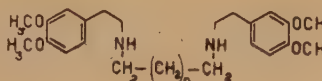
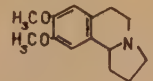
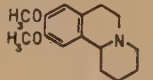
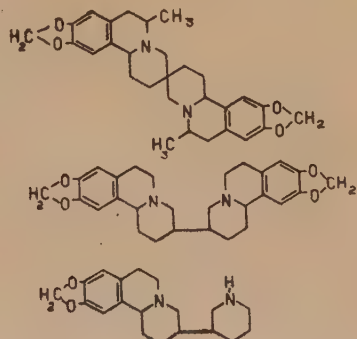


TABLEAU VI

sont amibicides, mais, comparés à l'émétine, ils n'agissent qu'à des concentrations environ 100 fois plus élevées.

Goodson et ses collaborateurs [39] ont eu un résultat encourageant avec des molécules encore plus simples, formées de deux groupements β-(diméthoxy-3,4 phényl)éthylamine réunis par une chaîne polyméthylénique. Il est intéressant de noter que les dérivés de la benzopyrrocoline [40] et de la benzoquinolizine [40] se sont montrés tous deux inactifs; tandis que des produits analogues renfermant deux atomes d'azote et dérivés de la bis-benzoquinolizine [41] ont été seulement cinquante fois moins actifs que l'émétine.

En vue d'établir une relation entre la structure et l'activité amibicide, des auteurs anglais [42] ont préparé toute une série de diamines du type $\text{NH}_2\text{—CHR—(CH}_2\text{)}_n\text{—CHR—NH}_2$. Ils ont constaté une activité nulle pour les composés de faible masse moléculaire ($\text{R} = \text{H}$, $n = 1$ ou 2). La série pour laquelle n est égal à 3 s'est révélée la plus active : dans l'émétine, comme dans cette série, les deux atomes d'azote sont séparés par cinq atomes de carbone. D'autre part, les diamines à chaîne

Activité g/l	Activité du chlorhydrate d'émétine g/l
α, ω-bis (diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléyl-1) alcanes [38], [43]  $n = 2$ 3 6 1 1 $R = H$ H H H CO₂C₂H₅	
α, ω-bis (diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4, isoquinoléyl-1) alcanes [38]  $n = 2$ 3	
α, δ-bis (diméthoxy-6,7 méthyl 2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléyl-1) butane [38] 	
α, ω-bis (diméthoxy-3,4 phénéthylamino) alcanes [39] 	
Dérivé de la benzopyrrocoline [40] 	
Dérivé de la benzoquinolizine [40] 	
Dérivés de la bis-benzoquinolizine [41] 	

TABEAU VII

TABLEAU VII (suite)

linéaire se sont montrées plus actives que les diamines à chaîne ramifiée.

Osbond [43] a entrepris un important travail sur des molécules possédant deux noyaux diméthoxylés fixés l'un par l'azote, l'autre par le carbone-1 aux extrémités d'une chaîne polyméthylénique. De ses essais biologiques, il résulte que l' α -(tétrahydro-1,2,3,4 diméthoxy-6,7 méthyl-1 isoquinoléyl-2) ω -(tétrahydro-1',2',3',4' diméthoxy-6',7' isoquinoléyl-1') décane a une activité comparable à celle de l'alcaloïde. Au cours de recherches postérieures [44], il est revenu à une structure plus symétrique, les deux noyaux tétrahydro-isoquinoléiques étant soudés à la chaîne par les carbones-1 et 1'. Il a étudié simultanément l'influence des substituants alcoyle sur la chaîne et sur les atomes d'azote. Tous les composés obtenus présentent une activité bien plus faible que celle de l'émétine.

Cet ensemble de résultats atteste l'extrême spécificité de l'intensité d'action de l'alcaloïde de l'ipéca vis-à-vis de *Entamoeba histolytica*. Car si beaucoup de composés obtenus par synthèse ont manifesté une activité comparable mais 50 à 100 fois moindre, un seul paraît susceptible de rivaliser avec le produit naturel. L'examen du tableau VII indique une augmentation du pouvoir amibicide avec l'accroissement de la longueur de la chaîne reliant les noyaux isoquinoléiques, et avec le maintien d'une structure dissymétrique. On remarque, en particulier, que la présence simultanée d'un azote secondaire et d'un azote tertiaire semble nettement favorable.

C'est dans le cadre de cette étude que s'introduit le sujet du présent travail. Tenant compte des résultats fournis par les travaux publiés jusqu'à ce jour, nous avons cherché à préparer des composés encore plus proches de l'émétine. Les deux composés obtenus diffèrent de la structure admise pour l'alcaloïde, seulement par la suppression d'une liaison du cycle C. Les conclusions biologiques d'essais antérieurs ayant montré nettement que dans la structure dissymétrique de l'émétine réside une partie de son activité amibicide, ce résultat nous a guidée dans le choix de la liaison à supprimer. Il importait également de conserver à la fois un azote secondaire et un azote tertiaire.

Quand ce travail a été entrepris, les hypothèses de Brindley et Pyman n'avaient pas encore été complètement abandonnées en faveur de celles de Robinson. Ainsi, le premier composé préparé I_a [45] diffère de la constitution admise par Brindley et Pyman, par l'ouverture du cycle C en α .

C'est le dioxalate acide du (diméthoxy-6',7' propyl-1' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléyl-2')-1 (diméthoxy-6'',7'', tétrahydro-1'',2'',3'',4'' isoquinoléyl-1'')-4 butane.

Le deuxième composé III_a se rapproche de la formule de Robinson, mais en diffère par l'ouverture du cycle C en b . C'est l'iodhydrate du (diméthoxy-6',7' butyl-2' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléyl-1')-1 (diméthoxy-6'',7'' tétrahydro-1'',2'',3'',4'' isoquinoléyl-1'')-3 propane.

III. — SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'ISOQUINOLÉINE

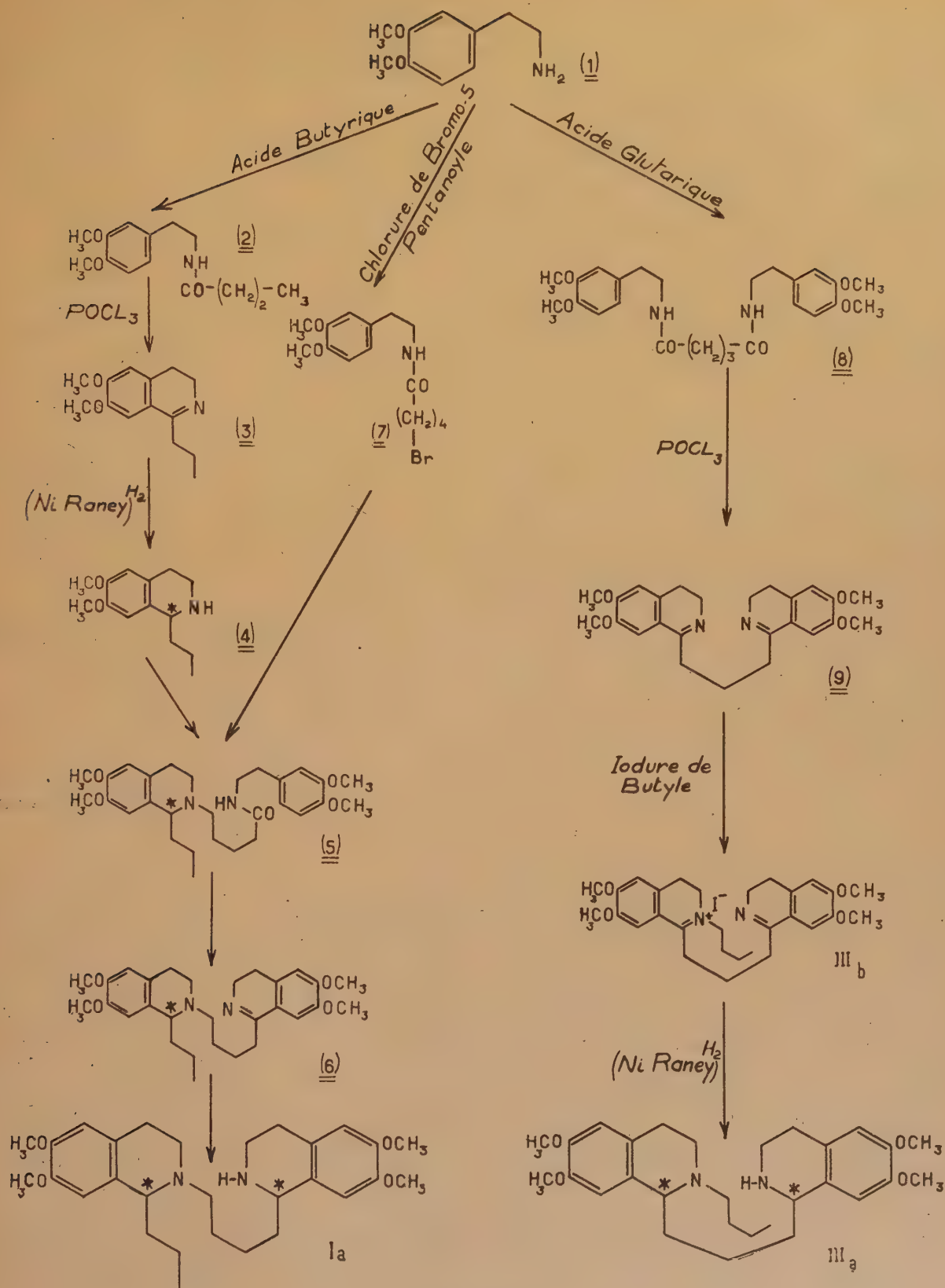
C'est à partir de l'homovératrylamine (diméthoxy-3,4 phényléthylamine), que nous avons réalisé la synthèse des composés I_a et III_a selon les schémas de réactions suivants (tableau VIII).

Composé I_a : l'homovératrylamine (1) et l'acide butyrique en léger excès se combinent pour donner le butyrate d'homovératrylamine (2) que l'oxychlorure de phosphore cyclise en diméthoxy-6,7 propyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (3). L'hydrogénation de (3) fournit le dérivé tétrahydrogéné en 1,2,3,4 (4). Le bromo-5 - [β (diméthoxy-3',4' phényl) éthyl] pentanamide (7), préparé par action de l'homovératrylamine sur le chlorure de l'acide bromo-5 pentanoïque, se fixe, avec élimination d'acide bromhydrique, sur l'azote secondaire du dérivé (4) pour donner le composé (5). Une cyclisation par l'oxychlorure de phosphore, suivie d'une hydrogénation, termine la synthèse de I_a.

Composé III_a : deux molécules d'homovératrylamine se condensent avec une molécule d'acide glutarique pour donner le bis-homovératryl-glutaramide (8). Par une cyclisation au moyen d'oxychlorure de phosphore, on obtient le bis-(diméthoxy-6',7' dihydro-3',4' isoquinoléyl-1,3) propane (9). Le mélange de (9) avec de l'iodure de butyle en quantité calculée donne une précipitation du sel quaternaire par fixation d'une chaîne butyle sur un seul atome d'azote (III_b). Par hydrogénation, le composé III_a est finalement obtenu.

En vue de la préparation de ces composés, trois problèmes de synthèse chimique ont été approfondis :

- Synthèse de l'homovératrylamine.
- Synthèse des dihydro-3,4 isoquinoléines.
- Hydrogénation des dihydro-3,4 isoquinoléines en tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines.



TABEAU VIII

III-1. — SYNTHÈSE DE L'HOMOVÉRATRYLAMINE (tableau IX)

La préparation de cette matière première que nous désirions obtenir en grande quantité par un procédé simple, a exigé de nombreux tâtonnements. Deux méthodes furent essayées : la première repose sur l'hydrogénation électrolytique [46], [47] ou chimique [48] des nitrostyrolènes, et la deuxième, sur la chlorométhylation du vétratole.

1° Passage par un dérivé du nitrostyrolène

— La méthylation de la vanilline décrite dans les Organic Syntheses [49] conduit avec un bon rendement (85 %) à l'aldéhyde vératrique. La condensation avec le nitrométhane, indiquée par E. Späth [50], donne facilement le (diméthoxy-3,4' phényl)-1 nitro-2 éthylène dont l'hydrogénation en homovératrylamine n'a pu être effectuée avec des rendements satisfaisants. L'hydrogénation électrolytique a fait l'objet de nombreux essais pour diverses valeurs des facteurs susceptibles d'influer sur la réaction : agitation du mélange, intensité du courant, forme et surface des électrodes, température. L'homovératrylamine fut caractérisée, mais on n'en obtient que des traces.

L'hydrogénation chimique a été tentée au moyen du zinc et de l'aluminium amalgamés, en milieu chlorhydrique. Le meilleur rendement fut obtenu avec l'aluminium, mais n'excéda pas 20 %. L'hydrogénation des nitrostyrolènes dut être abandonnée, car si la méthode est simple, les rendements sont restés très mauvais malgré de multiples essais.

2° Par chlorométhylation du vétratole. — On prépare l'homovératronitrile qui est ensuite hydrogéné en homovératrylamine. La plupart des auteurs partent du vétratraldéhyde qu'ils traitent soit par l'acétate de sodium suivi de la réduction et de l'amidification de l'acide cinnamique obtenu [51], soit par l'hydrogène qui donne en présence de palladium l'alcool sur lequel on fait agir successivement le chlorure de thionyle et le cyanure de potassium [52]. En raison des multiples étapes que comportent ces synthèses, le rendement global que l'on veut le plus élevé possible reste assez médiocre. D'autre part, s'il était possible de prendre comme matière première le vétratole au lieu du vétratraldéhyde, le prix de revient de l'homovératrylamine serait considérablement abaissé. Alors que nous tentions une synthèse par chlorométhylation du vétratole, suivie de cyanuration, paraissait le mémoire de Bide et Wilkinson [53] sur cette même synthèse. Nous inspirant de leurs travaux

et des résultats qu'ils ont obtenus, nous avons été amenée à préciser certains facteurs de la réaction.

L'homovératronitrile est obtenu en deux étapes, mais le chlorure de vératryle issu de la première

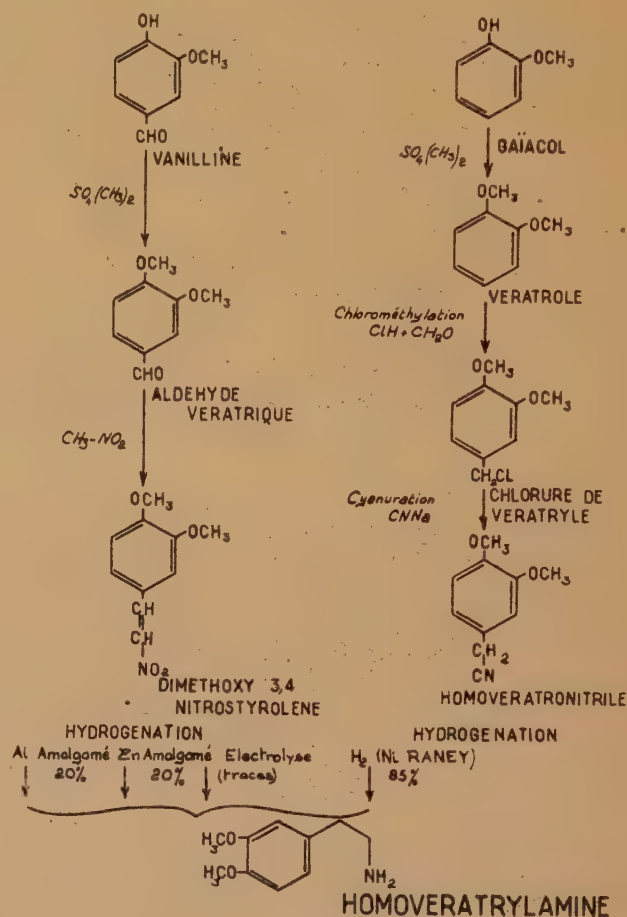


TABLEAU IX

étape n'a pas besoin d'être purifié pour être mis en réaction avec le cyanure de sodium. Divers essais préliminaires ont montré l'importance du réglage précis de la température. Si la température excède 5°, on obtient du tétraméthoxy-2,3,6,7 dihydro-9,10 anthracène et surtout du tétraméthoxy-3,4,3',4' diphenylméthane. Si la température est inférieure à -2°, la réaction ne se fait pas. Nous avons évité la formation des sous-produits et nous avons obtenu de bons rendements en effectuant la réaction à + 2° (± 1°). Il est nécessaire de saturer le mélange par un courant rapide d'acide chlorhydrique sec. Dans les meilleurs essais, ce courant était si rapide que les bulles de gaz qui se dégageaient de l'appareil à acide chlorhydrique ne pouvaient pas être comptées. La réaction nécessite un excès de vétratole qui est récupéré en fin de réaction.

De nombreux essais ont montré que les rendements varient en raison inverse des quantités de matières premières mises en réaction, ainsi qu'en témoignent les résultats consignés dans le tableau ci-dessous :

SOLUTION DE FORMOL à 30 % (cm ³)	QUANTITÉS DE VÉRATROLE (g)		HOMOVÉRA- TRONITRILE	RENDE- MENTS (par rapport au véra- trole non récupéré)
	mises en réaction	récupérées		
11	14 (0,1 mol.)	9	5,4	83 %
52	70 (0,5 mol.)	32	22	45 %
76	105 (0,75 mol.)	55	55	30 %
420	560 (4 mol.)	500	0	0 %

Les mauvais rendements obtenus au laboratoire sur des quantités relativement importantes sont certainement dus à l'insuffisance des moyens de refroidissement et d'agitation (1).

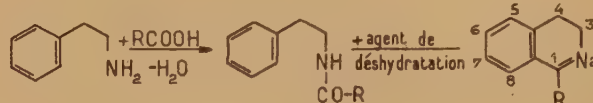
L'hydrogénation de l'homovératronitrile s'effectue sans difficulté avec un rendement de 85 % dans un autoclave en acier 18/8 en présence de nickel de Raney (2), sous 100 kg de pression d'hydrogène, à une température voisine de 110°.

III-2. — PRÉPARATION DES DIHYDRO-ISOQUINOLÉINES. ETUDE COMPARATIVE DE LA RÉACTIVITÉ DES DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINES ET DES DIMÉTHOXY-6,7 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINES

Si nous considérons la formule de l'évétine et des produits de synthèse de structure analogue, nous remarquons l'existence du noyau isoquinoléique tétrahydrogéné.

Nous avons cherché à réaliser la synthèse de dihydro-isoquinoléines que nous avons hydrogénées en tétrahydroisoquinoléines. Afin de mettre au point une méthode générale de préparation des diméthoxy-6,7 alcoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines (B), nous avons été amenée à préparer une série d'alcoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines (A) et à comparer leur activité.

La réaction de Bischler-Napieralski [54] consiste en la cyclisation des β -phénéthylamides, très faciles à préparer, en dihydro-3,4 isoquinoléines, par chauffage à haute température en présence d'un agent de déshydratation : anhydride phosphorique, chlorure de zinc anhydre. En fait, dans les conditions décrites [55], [56], [57], cette réaction donne de très mauvais rendements. Des travaux ultérieurs ont permis de fixer les conditions les plus favorables et un grand nombre d'isoquinoléines sont actuellement préparées par cette méthode :



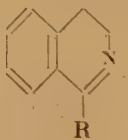
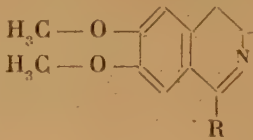
L'agent de déshydratation le plus fréquemment employé est l'anhydride phosphorique [58], [59], [60], [61], [62]. Le procédé n'est pas simple : la température peut difficilement être fixée puisque les phases sont hétérogènes; des goudrons se forment, surtout lorsqu'on élimine le solvant; les rendements restent moyens. Nous avons tenté, avec succès, de substituer l'oxychlorure de phosphore à l'anhydride phosphorique. Nous avons employé comme solvant le benzène et plus souvent le toluène, effectuant ainsi la réaction à température fixe. Les produits obtenus sont beaucoup plus faciles à purifier que lorsqu'on emploie l'anhydride phosphorique. Les rendements sont excellents avec les homovératrylamides, mais mauvais avec les β -phénéthylamides. Dans ce cas, l'opération ne donne souvent que des goudrons. Ainsi, la cyclisation de 7,5 g de β -phénéthylbutyramide au moyen d'oxychlorure de phosphore fournit seulement 1 g de dihydro-3,4 propyl-1 isoquinoléine (Rdt. = 15 %), alors que le rendement obtenu par la méthode classique à l'anhydride phosphorique est de 67 %. Le tableau suivant permet de comparer la réactivité de ces amides vis-à-vis de l'oxychlorure de phosphore et de l'anhydride phosphorique.

Ces résultats montrent combien le noyau activé par des groupements méthoxyle se cyclise facilement, tandis que, dans des conditions identiques, cette cyclisation est difficile, ou même nulle, en l'absence de substituants.

Une position *para* par rapport à un groupement méthoxyle étant libre, c'est elle qui constitue le point de fermeture du noyau. Cela résulte évidemment de l'attraction d'un volumineux ion lié carbénium, par un sommet benzénique non encombré,

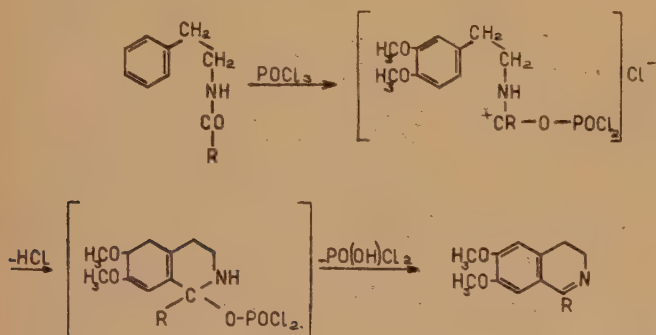
(1) La chlorométhylation du bromo-vératrole, mise au point depuis lors par R. Quelet, permet d'effectuer la synthèse de l'homovératronitrile sur des quantités importantes de matières premières (Bull. Soc. Chim. Fr., 1953, C 46).

(2) En solution dans de l'alcool saturé d'ammoniac à 20°.

R —	Alcoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines	Diméthoxy-6,7 alcoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines		
	 (A)	 (B)		
	P ₂ O ₅	POCl ₃	P ₂ O ₅	POCl ₃
H —	0 % [63] pauvre [64] 18 % [65]	0 %	69 % [67] 72 % [58]	68 %
CH ₃ —	11 % [66] 35 % [55] 83 % [65]	traces	89 % [59] [60] [61] [58]	81 %
CH ₃ — CH ₂ —	50 % [65]	0 %	94 % [58]	71 %
CH ₃ — CH ₂ — CH ₂ —	80 % [65] 67 %	15 %	93 % [58] 82 %	98 %

fortement chargé aux dépens du méthoxyle en *para* (effet de conjugaison).

Des résultats expérimentaux obtenus, on peut conclure que la densité électronique sur le sommet où s'effectue la fermeture du cycle est un facteur essentiel. Il en est ainsi quel que soit l'agent de déshydratation utilisé ⁽¹⁾.



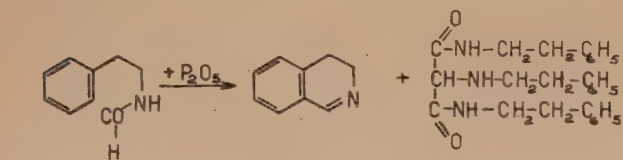
III-3. — HYDROGÉNATION DES DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINES

On trouve dans la littérature de très nombreuses méthodes d'hydrogénation des dihydro-3,4 isoquinoléines en tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines.

La plupart des auteurs [71] utilisent la réduction chimique : action de l'acide chlorhydrique sur de l'étain en feuilles, avec l'inconvénient majeur d'être obligé d'éliminer le chlorure d'étain formé sous forme de sulfure d'étain adsorbant une plus ou moins grande quantité du produit réduit : le rendement est abaissé et les opérations sont fastidieuses. D'autres [72] opèrent par catalyse : hydrogénation dans une solution d'acide chlorhydrique dilué en présence du catalyseur d'Adams à la pression atmosphérique et à la température ambiante. Cette méthode est simple, mais très onéreuse.

L'hydrogénation des dihydro-3,4 isoquinoléines étant souvent, dans le cadre de notre travail, la

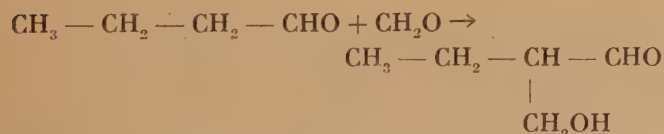
⁽¹⁾ Signalons qu'au cours de la rédaction du présent travail, ont paru sur les cyclisations en isoquinoléines les travaux de Sugawara qui confirment nos conclusions [68], [69], [70].



dernière étape d'une série de synthèses comprenant une dizaine d'opérations, il importait d'avoir de bons rendements en faisant appel à une méthode simple évitant de nombreuses manipulations du produit. Nous avons réussi à appliquer ici la méthode employée pour la réduction de l'homovératronitrile : le produit à réduire est dissous dans de l'alcool éthylique et enfermé dans un autoclave en acier 18/8, sous une pression de 100 atm d'hydrogène, en présence de nickel de Raney. La réduction a lieu entre 100 et 120°. Après essorage du catalyseur et élimination du solvant, la distillation sous pression très réduite a donné dans tous les cas le dérivé de la tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine cherché, avec de très bons rendements (90 %).

Nous nous sommes heurtée à de grandes difficultés de cristallisation pour les tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines complexes de structure analogue à celle de l'émétine. A partir des huiles obtenues, les oxalates précipitaient souvent plus facilement que les chlorhydrates. Les dernières opérations ont été souvent effectuées sur des quantités de l'ordre du gramme, pour lesquelles les rendements ont été défavorablement influencés par le trop grand appareillage du laboratoire. Certains composés préparés par synthèse possèdent un ou deux carbones asymétriques; nous n'avons pas cherché à les dédoubler en raison des trop faibles quantités de produits dont nous disposions.

Avec l'intention d'effectuer la synthèse totale de l'émétine selon le schéma indiqué en conclusion de ce travail, nous avons entrepris de préparer l' α -hydroxyméthyl-butanal par hydroxycarbonylation du butyraldéhyde :



Cet aldol ne paraissait pas avoir été obtenu antérieurement. En effet, le carbone α du butanal portant deux atomes d'hydrogène, deux molécules de formol se fixent immédiatement, si l'on ne modère pas la réaction. D'autre part, les aldols de ce type sont instables et se transforment facilement en dérivé de l'acroléine. Après de nombreux essais, nous avons réussi, en effectuant la réaction très lentement à la température ordinaire et en opérant en milieu hétérogène, à isoler, avec un rendement de 40 %, un liquide huileux, incolore, qui fut, par analyse, identifié à l'aldol cherché.

IV. — MODES OPÉRATOIRES

IV-1. MATIÈRES PREMIÈRES

Vératrole :

La mise au point de cette préparation a été publiée antérieurement [45].

A partir de 100 g de gaïacol, il a été obtenu 106 g de vératrole. Rdt = 93 %.

$$E_{27} = 109-111^\circ$$

$$E = 202-203^\circ$$

$$(E [73] = 205^\circ)$$

Chlorure de l'acide bromo-5 pentanoïque :

1° *Adipate monométhylique.* — Le produit de départ est l'acide adipique du commerce. Il est transformé en adipate monométhylique [74]. On obtient, comme sous-produit, de l'adipate diméthylique en grande quantité (50 %). Ce dernier est converti avec un rendement de 70 % en ester monométhylique par chauffage à 230° pendant cinq heures en présence d'acide adipique en quantité équimoléculaire [75] :

$$E_{19} = 122-123^\circ$$

$$(E_{30} [74] = 178^\circ)$$

2° *Bromo-5 pentanoate de méthyle.* — Nous avons suivi la méthode décrite dans *Organic Syntheses* [76]. L'adipate acide de méthyle est transformé en adipate de méthyle et d'argent. Après une dessiccation minutieuse, ce sel réagit avec du brome, préalablement séché, pour donner le bromo-5 pentanoate de méthyle et un précipité de bromure d'argent. La difficulté de cette préparation réside en la nécessité d'une dessiccation parfaite de l'adipate monométhylique argentique et c'est sans doute à une dessiccation imparfaite que nous devons le faible rendement obtenu (35 %).

$$E_{18} = 99-101^\circ$$

$$(E_4 [76] = 75-80^\circ)$$

3° *Acide bromo-5 pentanoïque.* — 19 g de bromo-5 pentanoate de méthyle et 30 cm³ d'acide bromhydrique à 48 % sont placés dans un ballon de 50 cm³, surmonté d'un réfrigérant. Le chauffage à reflux est maintenu pendant trois heures. Après dilution dans 50 cm³ d'eau, le mélange est extrait avec trois fois 40 cm³ d'éther, puis séché sur sulfate de magnésium. Après élimination de l'éther, la

distillation sous pression réduite donne 12 g d'acide bromo-5 pentanoïque. Rdt = 71 %.

	$E_{13} = 145^\circ$		
Analyse :	$C_{10}H_{19}O_2Br$		
	C	H	Br
Calculé :	33,17	5,01	44,15
Trouvé (1) :	33,35	5,04	43,97

4° *Chlorure de bromo-5 pentanoyle*. — Le mode opératoire adopté a été décrit par Merchant, Wickert et Marvel [77]. Rdt = 89 %.

$$E_{18} = 110-111^\circ$$

$$(E_{15} [77] = 102-104^\circ)$$

α-hydroxyméthyl-butanal :

Dans un ballon de 250 cm³, muni d'un agitateur vigoureux et d'une ampoule à brome, sont placés 1 g de bicarbonate de sodium dissous dans 60 cm³ d'eau et 12,3 g (15 cm³) de butyraldéhyde en solution dans 30 cm³ d'éther. Après mise en marche de l'agitateur, 16 g de formol à 30 % sont ajoutés très lentement goutte à goutte (deux heures). Quand tout le formol a été introduit, on maintient l'agitation pendant deux jours. Après décantation, on épuise la solution aqueuse par 20 cm³ d'éther, et après séchage au chlorure de calcium, les extraits étherés sont distillés à une température n'excédant pas 60°. Il a été recueilli 7,2 g. Rdt = 40 %.

	$E_2 = 56^\circ$	$E_{12} = 90^\circ$
Analyse :	$C_5H_{10}O_2$	
	C	H
Calculé :	58,80	9,88
Trouvé :	58,92	10,05

Homovératronitrile :

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un agitateur puissant, refroidi à 2° (± 1°) par un mélange glace + sel, sont placés 14 g de vétratole (0,1 mol.), 11 cm³ de formol à 30 % et 30 cm³ de benzène. On fait passer dans le mélange, vigoureusement agité, un courant rapide d'acide chlorhydrique sec [78]. Au bout d'une trentaine de minutes, un solide blanc précipite et rique de ralentir l'agitation. La température doit être minutieusement maintenue à 2° (± 1°). Le passage du gaz chlorhydrique

(1) Les microdosages de carbone et d'hydrogène ont été effectués au Laboratoire municipal de Paris par la méthode de Pregl-Zimmermann Lévy; les microdosages d'azote par la méthode de Dumas-Zimmermann.

dure une heure, puis on ajoute de la glace pilée au mélange et on filtre le précipité blanc qui est recristallisé dans un peu d'acétone.

Il a été obtenu ainsi 0,3 g de tétraméthoxy-2,3,6,7 dihydroanthracène-9,10.

$$F (1) = 225^\circ \quad (F [53] = 227-228^\circ)$$

Le filtrat est neutralisé au moyen de bicarbonate de sodium. On verse une solution de 10 g de cyanure de sodium dans 30 cm³ d'eau et le chauffage à reflux est maintenu pendant trois heures. La couche benzénique est lavée avec deux fois 15 cm³ d'eau, séchée sur chlorure de calcium et distillée sous vide (0,6 mm). Il a été obtenu trois fractions :

La première fraction ($E < 90^\circ$) est le vétratole qui n'a pas réagi (9 g).

La seconde fraction, passant de 90° à 145°, est l'homovératronitrile (5,4 g).

Rdt = 83 % par rapport au vétratole non récupéré.

La troisième fraction, passant jusqu'à 187°, est du tétraméthoxy-3,4,3',4' diphénylméthane (0,5 g).

$$F = 66^\circ \quad (F [80] = 70^\circ) \quad (E_{24} [79] = 257^\circ)$$

Homovératrylamine :

L'hydrogénation de l'homovératronitrile s'est effectuée selon la méthode décrite par A. E. Bide et P. A. Wilkinson [53] avec un rendement de 85 %.

$$E_{10} = 152^\circ \quad (E_5 [53] = 125-127^\circ)$$

$$\text{Picrate } F = 165^\circ \quad (F [80] = 165-167^\circ)$$

B. Amides de l'homovératrylamine et de la β-phényléthylamine

Ces amidifications se font simplement et avec de très bons rendements par la méthode de E. Späth et N. Polgar [60]. Le mode opératoire est le même pour tous les essais. L'emploi d'un appareillage à joints rodés est recommandé, afin d'éviter de souiller les produits réactionnels, car le liège est plus ou moins attaqué. On mélange l'amine avec un léger excès d'acide (10 %) et on chauffe au bain d'huile, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à air, afin de favoriser la réaction d'amidification en permettant à la vapeur d'eau de s'échapper. Quand la réaction est terminée, le produit est distillé sous

(1) Les constantes de fusion indiquent une fusion instantanée prise au bloc Maquenne.

vide. Les tableaux ci-après donnent les caractéristiques (durée de chauffage, température, rendement) de chacune des amidifications qui ont été faites.

IV-2. CYCLISATION DES AMIDES DE L'HOMOVÉRATRYLAMINE :

préparation des diméthoxy-6,7 alcoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines :

Diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine :

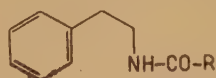
20,9 g (0,1 mol.) de N-formyl homovératrylamine sont dissous dans 100 cm³ de toluène anhydre et 60 cm³ d'oxychlorure de phosphore, dans un ballon de 300 cm³ muni d'un réfrigérant et d'une garde

à chlorure de calcium. Le chauffage à reflux est poursuivi pendant deux heures. Le toluène est chassé sous pression réduite et on ajoute au résidu 25 cm³ d'alcool, puis doucement, en refroidissant, 125 cm³ d'acide chlorhydrique dilué. Les impuretés non basiques sont extraites au benzène. La solution acide est ensuite alcalinisée avec une solution aqueuse de soude à 20 % et l'huile qui se sépare est extraite par trois épuisements avec 30 cm³ de benzène. La solution benzénique est séchée sur de la soude en paillettes. Après élimination du solvant, il a été obtenu 13 g de base. Rdt = 68 %.

$$E_1 = 159-161^\circ$$

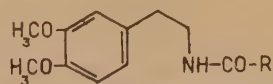
Préparation du picrate. — Deux gouttes d'amine dissoutes dans six gouttes d'alcool à 50 % sont

AMIDES DE LA β -PHÉNÉTHYLAMINE



R —	β -PHÉNÉTHYLAMINE en g	ACIDE en g	T°	DURÉE DE CHAUFFAGE en heures	QUANTITÉS OBTENUES en g	RENDEMENTS par rapport à l'amine	
H —	35	formique 18	180	4	40,2	95 %	$E_{10} = 182^\circ$
CH ₃ —	24,2 (0,2 mol.)	acétique 18	160	5	30,5	94 %	F = 45°
CH ₃ — CH ₂ —	24,2 (0,2 mol.)	propionique 22	170	5	35	98 %	$E_{10} = 190^\circ$
CH ₃ — CH ₂ — CH ₂ —	42	butyrique 37	170	6	62,5	94 %	$E_{2,5} = 162-166^\circ$ $E_{12} = 187^\circ$

AMIDES DE L'HOMOVÉRATRYLAMINE



R —	HOMOVÉRATRYLAMINE en g	ACIDE en g	T°	DURÉE DE CHAUFFAGE en heures	QUANTITÉS OBTENUES en g	RENDEMENTS par rapport à l'amine	
H —	35,8 (0,2 mol.)	formique 10	190	3	39,5	95 %	$E_1 = 210-220^\circ$
CH ₃ —	60	acétique 35	170	6	71,1	95 %	$E_{10} = 228-230^\circ$
CH ₃ — CH ₂ —	35,8 (0,2 mol.)	propionique 20	180	5	43,8	93 %	$E_1 = 178-179^\circ$
CH ₃ — CH ₂ — CH ₂ —	17,9 (0,1 mol.)	butyrique 10	180	5	26,4	98 %	$E_8 = 225-227^\circ$ $E_3 = 195-205^\circ$ $E_1 = 180-190^\circ$

ajoutées à 10 cm³ de solution aqueuse saturée d'acide picrique (0,1 g d'acide dans 10 cm³ d'eau). Le précipité est filtré et recristallisé dans un peu d'alcool à 50 %.

F = 199-200° (F [58] = 201-203°).

Diméthoxy-6,7 méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine :

43 g (~ 0,2 mol.) de N-acétyl homovératrylamine sont dissous dans 200 cm³ de toluène anhydre et 120 cm³ d'oxychlorure de phosphore, dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium. Le chauffage à reflux est poursuivi pendant quatre heures. Au cours du refroidissement, se sépare un solide qui est essoré. Il est dissous dans 100 cm³ d'alcool à 70 % et on ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à début de trouble persistant. La base précipite lentement à 0°, en cristaux jaune pâle (32 g). Rdt = 81 %.

F = 106-107°

Picrate F = 215° (F [58] = 210-212°)

Diméthoxy-6,7 éthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine :

11,8 g (0,05 mol.) de N-propionyl homovératrylamine, dissous dans 50 cm³ de toluène et 30 cm³ d'oxychlorure de phosphore, sont placés dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium. Le chauffage à reflux est maintenu pendant trois heures. On chasse le toluène et on ajoute 20 cm³ d'alcool. En refroidissant dans un mélange eau + glace, on ajoute lentement 250 cm³ d'acide chlorhydrique dilué. Deux extractions par 50 cm³ de benzène éliminent les impuretés acides. Le mélange est alcalinisé avec de la soude à 10 %. On essore un précipité de phosphate de sodium et le filtrat est extrait avec trois fois 50 cm³ de benzène. On sèche sur de la soude en pailettes et on chasse ensuite le solvant. Le résidu (7,8 g) est distillé sous pression réduite. Rdt = 71 %.

E₁ = 171-172°

Picrate F = 195° (F [58] = 195-196°)

Diméthoxy-6,7 propyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine :

La méthode employée est identique à celle qui vient d'être décrite.

A partir de 11 g de N-butyryl homovératrylamine, il a été obtenu 10,1 g d'huile légèrement jaune. Rdt = 98 %.

E₁₁ = 189-191° E₀ = 184° E₁ = 170-171°

Picrate F = 183° (F [58] = 180-181°)

IV-3. HYDROGÉNATION DES BASES ISOQUINOLÉIQUES
ET DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉIQUES

La méthode est générale : on dissout 0,1 mol. de base dans 100 cm³ d'alcool saturé d'ammoniac à 20° et on ajoute 2 g de nickel de Raney (alliage Prolabo). Le mélange est placé dans un autoclave de 250 cm³ en acier 18/8, muni d'un dispositif enregistreur des températures et des pressions, et rempli d'hydrogène sous une pression de 100 kg. L'autoclave est chauffé dans un four électrique. A 100°, le chauffage est arrêté, la pression a atteint 130 kg et un moteur met en agitation le four renfermant l'autoclave. Une brusque élévation de température est enregistrée, tandis que la pression décroît rapidement. Quand la diminution de pression correspond à l'absorption calculée d'hydrogène (environ deux heures), la réaction est terminée. Après refroidissement de l'autoclave, le nickel de Raney est essoré, puis l'alcool est chassé. On distille la base tétrahydrogénée sous pression réduite. Le chlorhydrate s'obtient facilement par action d'acide chlorhydrique 2 N sur quelques gouttes de base.

Tétrahydroisoquinoléine :

A partir de 10 g d'isoquinoléine, il a été obtenu, après deux heures d'agitation à 120°, 8,8 g de tétrahydroisoquinoléine pure. Rdt = 87 %.

E₂₀ = 123° (E₁₄ [81] = 105°)

Picrate F = 195° Chlorhydrate F = 192°

Diméthoxy-6,7 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ou salsolidine :

A partir de 20,5 g de composé dihydrogéné en 3,4 il a été obtenu, après quatre heures d'agitation à 130°, 18,9 g de composé tétrahydrogéné en 1,2,3,4. Rdt = 92 %.

E₂₃ = 188-190°

Chlorhydrate F = 193-194° (F [43] = 190-191°)

Picrate F = 202° (F [43] = 200-201°).

Diméthoxy-6,7 propyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (4) :

A partir de 30 g de composé dihydrogéné en 3,4 il a été obtenu, après quatre heures d'agitation à 100°, 26,3 g de base tétrahydrogénée. Rdt = 85 %.

E₅ = 181-182°

Picrate F = 192° Chlorhydrate F = 212°

Analyse du chlorhydrate : $C_{14}H_{21}O_2N, ClH$

	C	H	N
Calculé :	61,88	8,13	5,16
Trouvé :	62,3	8,32	5,30

IV-4. ÉTAPES FINALES DES SYNTHÈSES DE I_a ET III_a.

N- [β -(diméthoxy-3',4' phényl) éthyl]
bromo-5 pentanamide (7) :

Nous avons obtenu cet amide en nous inspirant du mémoire de J. M. Osbond [43], traitant de préparations semblables.

10,4 g (0,05 mol.) de chlorure de l'acide bromo-5 pentanoïque, dissous dans 20 cm³ d'éther, sont versés goutte à goutte dans un mélange de 10 g d'homovératrylamine (léger excès) et de 50 cm³ d'éther. La réaction a lieu à 0°. On agite vigoureusement. Si le mélange réactionnel a épaissi et ne peut plus être agité, on ajoute 20 cm³ d'éther. Quand l'addition du chlorure d'acide est terminée, l'agitation est poursuivie pendant une heure à la température ordinaire. On verse ensuite 100 cm³ d'eau et on maintient le mélange à 0° pendant vingt-quatre heures. Le précipité cristallin est essoré et recristallisé dans l'éther.

Il a été obtenu 9 g de produit. Rdt = 47 %.

F = 67°.

Analyse : $C_{15}H_{22}O_3N Br$.

	C	H	N
Calculé :	52,33	6,44	4,07
Trouvé :	53,05	6,32	4,14

Chlorhydrate de N [β -(diméthoxy-3',4' phényl) éthyl] (tétrahydro-1'',2'',3'',4'' diméthoxy-6'',7'' propyl-1'' isoquinoléyl-2'')-5 pentanamide-1 (5) :

2,23 g (0,01 mol.) de diméthoxy-6,7 propyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, 3,42 g (0,01 mol.) de bromo-5 N- [β -(diméthoxy-3',4' phényl) éthyl] pentanamide et 2,5 g de carbonate de potassium anhydre dans 10 cm³ de benzène sont chauffés au bain d'eau pendant quatre heures. Après refroidissement, la solution benzénique est lavée avec 15 cm³ d'eau, puis extraite trois fois avec 20 cm³ d'acide chlorhydrique (1 volume d'acide concentré + 2 volumes d'eau). La solution acide est évaporée à sec et le résidu est recristallisé dans 20 cm³ d'alcool à 95 %. On obtient 3 g d'une poudre blanche qui fond à 198-199°. Rdt = 57 % par

rapport à la diméthoxy-6,7 propyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

L'analyse correspond à la formule d'un dichlorhydrate après un séchage de plusieurs jours à 120°.

$C_{29}H_{42}O_5N_2, 2ClH$

		C	H	N
Calculé :	monochlorhydrate :	65,09	8,10	5,24
	dichlorhydrate :	60,91	7,72	4,90
Trouvé :		59,92	7,52	5,00

Chlorhydrate de (tétrahydro-1',2',3',4' diméthoxy-6',7' propyl-1' isoquinoléyl-2')-1 (dihydro-3'',4'' diméthoxy-6'',7'' isoquinoléyl-1'')-4 butane (6) :

2 g de (5) sont dissous dans 20 cm³ de chloroforme et 2 cm³ d'oxychlorure de phosphore. Le mélange est chauffé à reflux pendant quatre heures. Puis le chloroforme est chassé sous vide et le résidu est repris par 20 cm³ d'eau acidulée. Après une extraction avec 10 cm³ de benzène pour éliminer les impuretés acides, on alcalinise le mélange avec de la soude à 10 %, en refroidissant sous un courant d'eau. Afin d'éviter la formation d'un précipité de phosphate de sodium, il est prudent d'alcaliniser sans excès. On extrait trois fois avec 10 cm³ de benzène et on sèche sur de la soude en paillettes. Après distillation du benzène, le résidu huileux est dissous dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique 3 N, évaporé de nouveau et repris par 10 cm³ d'alcool. Au bout de deux jours à la glacière, une poudre blanche se sépare. Il a été obtenu 1,5 g de chlorhydrate. Rdt = 78 %.

F = 198-200°

Picrate F = 189°.

L'analyse du picrate recristallisé dans le dioxane indique la formation d'un dipicrate :

$C_{29}H_{40}O_4N_2, 2C_6H_3O_7N_3$

		C	H	N
Calculé :	monopicrate :	59,23	6,11	9,87
	dipicrate :	52,45	4,94	11,93
Trouvé :		52,35	4,72	11,82

Dioxalate acide de (tétrahydro-1',2',3',4' diméthoxy-6',7' propyl-1' isoquinoléyl-2')-1 (tétrahydro-1'',2'',3'',4'' diméthoxy-6'',7'' isoquinoléyl-1'')-4 butane (I_a) :

Dans un autoclave sont placés 1 g de l'huile précédente (non transformée en chlorhydrate) et 1 g de nickel de Raney dans 50 cm³ d'alcool à 95 %. Sous une pression de 100 atm. d'hydrogène et à 105°, l'appareil est agité pendant trois heures. Après essorage du catalyseur et élimination de l'alcool,

le résidu huileux est transformé en oxalate, par l'addition de 0,15 g d'acide oxalique dissous dans 5 cm³ d'alcool, et le mélange est maintenu à 0° pendant douze heures. Il se sépare une poudre blanche qui est recristallisée dans l'alcool.

$$F = 175^{\circ}.$$

Le produit est séché à 120° pendant plusieurs jours.

Les résultats de l'analyse indiquent la formation non pas de l'oxalate, mais du dioxalate acide, correspondant à la formule :



	C	H	N
Calculé :	59,81	7,00	4,21
Trouvé :	58,61	7,01	4,14

Bis-homovératryl-glutaramide (8) :

18,8 g (0,1 mol.) de glutarate d'éthyle [82] et 35,8 g (0,2 mol.) d'homovératrylamine sont chauffés au bain d'huile à 180° dans un ballon ouvert, pendant quatre heures. Le solide qui précipite par refroidissement est recristallisé dans 20 cm³ d'alcool. On obtient 30 g d'aiguilles blanches. Rdt = 65 %.

$$F = 132-133^{\circ}.$$

Analyse effectuée sur un échantillon recristallisé trois fois :



	C	H	N
Calculé :	65,48	7,47	6,11
Trouvé :	65,20	7,56	5,95

Chlorhydrate de bis- (diméthoxy-6',7' dihydro-3',4' isoquinoléyl-1')-1,3 propane (9) :

11 g de bis-homovératrylglutaramide, dissous dans 100 cm³ de toluène anhydre, et 30 cm³ d'oxychlorure de phosphore sont placés dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium. Le chauffage à reflux est maintenu pendant trois heures. L'oxychlorure de phosphore et le toluène sont chassés sous vide et le mélange est repris par 75 cm³ d'acide chlorhydrique 3 N. Les impuretés acides sont extraites par 30 cm³ de benzène. La liqueur acide est alcalinisée, puis extraite avec trois fois 30 cm³ de benzène. La solution benzénique est séchée sur de la soude en paillettes et le benzène est chassé. L'huile résiduelle est dissoute dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique dilué de la moitié de son volume d'eau.

Après évaporation au bain-marie, puis sous vide, afin de bien éliminer tout l'acide chlorhydrique en excès, on dissout le résidu dans le minimum d'alcool absolu et on ajoute de l'éther anhydre goutte à goutte jusqu'à début de trouble. La pâte obtenue est filtrée et recristallisée dans de l'alcool. On a obtenu ainsi 5 g d'un produit jaune pâle. Rdt = 45 %.

$$F = 138-139^{\circ}.$$

L'analyse répond à la formule du dichlorhydrate (la dessiccation du produit a été effectuée à 110° pendant trois jours) :



	C	H	N
Calculé :	60,60	6,51	5,68
Trouvé :	61,04	6,70	5,48

Iodure de (diméthoxy-6',7' dihydro-3',4' isoquinoléyl-1')-1 (diméthoxy-6'',7'' butyl-2'' dihydro-3'',4'' isoquinoléyl-1'')-3 propane (III_b) :

1 g de bis-(diméthoxy-6',7' dihydro-3',4' isoquinoléyl-1')-1,3 propane, dissous dans 20 cm³ de benzène sec, est introduit dans une solution de 0,9 g d'iodure de butyle [83], dans 10 cm³ de benzène sec, et le tout est maintenu quarante-huit heures vers 20°. Le sel quaternaire dissymétrique (1 g) précipite sous forme de cristaux jaunes qui, après lavage, sont recristallisés dans un peu d'alcool.

$$F = 155-157^{\circ}$$

	C ₂₉ H ₃₉ O ₄ N ₂ I		
	C	H	N
Calculé :	57,42	6,48	4,62
Trouvé :	57,20	6,58	4,22

Iodhydrate de (diméthoxy-6'',7'' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléyl-1')-1 (diméthoxy-6'',7'' butyl-2'' tétrahydro-1'',2'',3'',4'' isoquinoléyl-1'')-3 propane (III_a) :

1 g du monosel précédent est dissous dans 50 cm³ d'alcool éthylique. Après avoir saturé d'ammoniac, on place le mélange dans un autoclave avec 2 g de nickel de Ranay. L'hydrogène est introduit sous une pression de 150 kg et le tout est chauffé à 100° et agité pendant deux heures. On essore ensuite le catalyseur et on chasse le solvant. L'huile restante est reprise par quelques gouttes d'alcool et on ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à début de trouble. Les cristaux sont essorés.

$$F = 242-244^{\circ}$$

Les résultats de l'analyse indiquent la présence d'une molécule d'eau en dépit d'une dessiccation prolongée pendant plusieurs jours à 120°.

Analyse : $C_{20}H_{42}O_4N_2 \cdot 1H_2O$

	C	H	N
Calculé :	55,41	7,21	4,45
Trouvé :	55,20	7,29	4,32

NOTE SUR LES ESSAIS D'ACTIVITÉ ANTI-AMIBIENNE

Les essais biologiques ont été effectués à l'Institut Pasteur, par les soins de M. Louis Lamy. Ils ont été menés *in vitro* sur une souche d'Entamoeba dysenteriae entretenue depuis de longues années au Laboratoire de Parasitologie de l'Institut Pasteur. On a utilisé deux milieux dont le pH était maintenu entre 7,2 et 7,6.

Le premier est le milieu normal (N), analogue à celui de Dobell [2], comprenant : un support de sérum de cheval coagulé, 7 parties d'une solution de Ringer, une partie de sérum de cheval liquide et de l'amidon de riz.

	CONCENTRATION g/litre	ACTION AU DÉPART		ACTION APRÈS MULTIPLICATION Milieu R
		Milieu N	Milieu R	
Témoin T		++	++	++
Chlorhydrate d'émétine	10 ⁻⁵	—	—	—
III	5.10 ⁻⁴	—	—	seuil
	10 ⁻⁴	—	—	
	4.10 ⁻⁵	—	—	seuil
I _a	10 ⁻⁴	+	+	
	10 ⁻⁵	++	++	seuil
	5.10 ⁻⁴	+	+	
III _a	10 ⁻⁴	+	+	seuil
	10 ⁻⁵	++	++	
	5.10 ⁻⁴	+	+	seuil
III _b	10 ⁻⁴	+	+	
	10 ⁻⁵	++	+	

LÉGENDE : ++ grosses colonies
+ quelques colonies
— sans amibes

seuil
quelques amibes encore mobiles

Le second milieu (R), mis au point par M. Louis Lamy, est identique au précédent, mais ne comporte pas de support coagulé.

Sur ces milieux, deux séries d'expériences ont été effectuées :

Dans la première série, le produit étudié était introduit, à la concentration voulue, dès l'ensemencement : *c'est l'action au départ*.

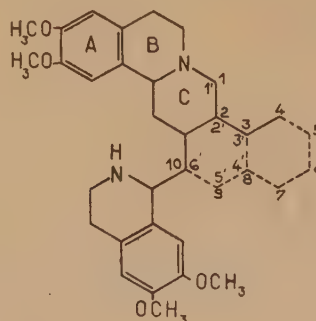
Dans la seconde, le produit est ajouté après développement de la culture : *c'est l'action après multiplication*.

Pour chacune de ces expériences, un témoin (T) était préparé.

Le tableau ci-contre donne le résultat des essais. Les chiffres n'indiquent pas le seuil de l'activité des produits; ils permettent des comparaisons entre leur activité et celle de l'émétine.

CONCLUSION

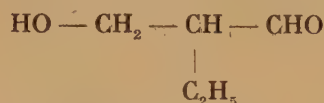
Nos produits ont manifesté une activité amibicide au moins dix fois plus faible que celle de l'émétine. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux que d'autres chercheurs ont obtenus avec des produits voisins, mais dont la formule se rapproche moins étroitement de celle de l'alcaloïde. Ils montrent que le cycle C de l'émétine, saturé et éthylé, constitue un facteur structural essentiel, puisqu'une ouverture virtuelle de ce cycle (Emétine → III_a; voir aussi les travaux d'Osbond [43], [44]) suffit pour abaisser considérablement l'activité amibicide. On peut penser que ce cycle agit par sa rigidité, en écartant les deux noyaux isoquinoléiques et en les maintenant dans une orientation relative favorable, selon le schéma suivant :



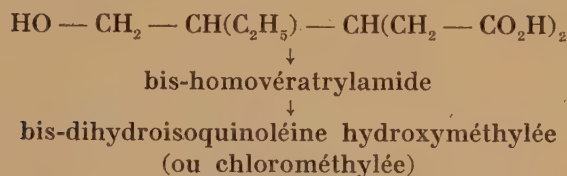
Cette conclusion est corroborée par certains résultats antérieurs : absence d'activité de la diméthoxybenzoquinolizine [40] qui possède le même système tricyclique condensé A, B, C; forte activité du (diméthoxy-6',7' tétrahydro-1',2',3',4' méthyl-1' quinoléyl-2')-1 (diméthoxy-6'',7'' tétrahydro-1'',2'',3'',4'' quinoléyl-1'')-10 décane [43] dans lequel on conçoit qu'une chaîne aliphatique longue, offrant de nombreuses possibilités de rotation autour de

liaisons carbone-carbone, rende possible (et même hautement probable dans le complexe biologique en présence de la molécule antagoniste) un tel écartement et une telle orientation privilégiée.

Il semble cependant qu'à l'avenir les synthèses de produits comparables à l'émétine seront moins étudiées, toute l'attention se portant sur la synthèse de l'alkaloïde lui-même dont la constitution est maintenant établie avec certitude et qu'il serait intéressant de produire par une méthode simple et économique. Dans ce but, nous avons étudié la préparation de l' α -hydroxyméthyl-butanal.



Cet aldol mixte, condensé avec le malonate diéthylique, permettrait d'accéder à l'acide α -(hydroxyméthopropyl) glutarique qui conduirait, en trois ou quatre opérations, à l'émétine elle-même, selon les méthodes mises au point dans ce travail



* *

Je dois à la bienveillance de M. Paul Rumpf, Maître de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique, à ses précieux encouragements, à sa compétente autorité, d'avoir pu réaliser ce travail. Je lui exprime, ici, ma profonde reconnaissance.

Mes sincères remerciements s'adressent également à M. le Professeur H. Gault, Directeur du C.E.R.C.O.A., pour tout l'intérêt qu'il a porté à ces recherches.

Je remercie vivement M. L. Lamy, Chef du Laboratoire de Parasitologie à l'Institut Pasteur, d'avoir accepté d'examiner mes produits de synthèse du point de vue de leur activité biologique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PELLETIER P. — *J. Pharm.*, 1817, 3, 147; 4, 322.
- [2] DOBELL C. et LAIDLAW P. P. — *Parasit.*, 1926, 18, 206.
- [3] DOBELL C. — *Ann. Soc. Belg., Med. Trop., Liber Jubilaris*, J. Rodhoin, 1947, 201.
- [4] BINDER B. S. — *Journ. Trop. Med. Hyg.*, 1936, 39, 175.
- [5] PAUL B. H. et COWNLEY A. J. — *Ph. Journ.*, 1894, 25, 111, 373; *Revue B. S. P.*, 1902, 5, 179.
- [6] CARR F. H. et PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1914, 105, 1591.
- [7] PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1917, 111, 419.
- [8] PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1918, 113, 222.
- [9] HESSE O. — *J. Pharm.*, 1898, 7, 98.
- [10] KELLER O. — *Arch. Pharm.*, 1911, 249, 512.
- [11] JANOT M. M. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 185.
- [12] BRINDLEY W. H. et PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1927, 1067.
- [13] STAUB H. — *Helv. Chim. Acta*, 1927, 10, 826.
- [14] ROBINSON R. — *Nature*, 1948, 162, 524.
- [15] KARRER P. — *Ber.*, 1916, 49, 2057.
- [16] KARRER P. — *Ber.*, 1917, 50, 582.
- [17] HOFMANN A. W. — *Ber.*, 1881, 14, 661.
- [18] WILLSTATTER R. — *Ann.*, 1901, 317, 267.
- [19] HESSE O. — *Ann.*, 1914, 405, 1.
- [20] AHL A. et REICHSTEIN T. — *Helv. Chim. Acta*, 1944, 27, 366.
- [21] SPATH E. et PAILER M. — *Monatsh.*, 1948, 78, 348.
- [22] PAILER M. — *Monatsh.*, 1948, 79, 127, 331.
- [23] PAILER M. et PORSCHINSKI K. — *Monatsh.*, 1949, 80, 94.
- [24] BATTERSBY A. R. et OPENSHAW H. T. — *J. Chem. Soc.*, 1949, S 59, S 67, 3207; *Experientia*, 1949, 5, 398.
- BATTERSBY A. R., OPENSHAW H. T. et WOOD H. C. S. — *Experientia*, 1949, 5, 114.
- [25] EVSTIGNEEVA R. P., LIVSHITS R. S., ZAKHARKIN L. I., BAINOVA M. S. et PREOBRAZHENSII N. A. — *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, 1950, 75, 539.
- [26] PREOBRAZHENSII N. A., EVSTIGNEEVA R. P., LEVCHENKO T. S. et FEDYNSHKINA K. M. — *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, 1951, 81, 421.
- [27] EVSTIGNEEVA R. P., LIVSHITS R. S., BAINOVA M. S., ZAKHARKIN L. I. et PREOBRAZHENSII N. A. — *Zhur. Obshchei Khim.*, 1952, 22, 1467.
- [28] ZAKHARKIN L. I. et PREOBRAZHENSII N. A. — *Zhur. Obshchei Khim.*, 1952, 22, 1890.
- [29] BAINOVA M. S., EVSTIGNEEVA R. P., LIVSHITS R. S., KUZ'MINA K. K. et PREOBRAZHENSII N. A. — *Zhur. Obshchei Khim.*, 1953, 23, 149.
- [30] WOODWARD R. B. — *Nature*, 1948, 162, 155.
- [31] *Organic Syntheses*. Vol. global I, p. 10, 237.
- [32] LOCHTE H. L. et PICKARD P. L. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 721.
- [33] DELÉPINE M. — *C. R.*, 1947, 224, 1396.
- [34] GIDVANI B. S. — *J. Chem. Soc.*, 1932, 2666.
- [35] KON G. A. R. et NARGUND K. S. — *J. Chem. Soc.*, 1932, 2461.
- [36] BLAISE E. E. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1903, 29, 1014.
- [37] KOHLER A. P. et REID C. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, 47, 2803.
- [38] CHILD R. et PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1929, 2010.
- [39] GOODSON J. A., GOODWIN L. J., GORVIN J. H., GOSS M. D., KIRBY K. S., LOCK J. A., NEAL R. A., SHARP T. M. et SALOMON W. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 49, 62.
- [40] CHILD R. et PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1931, 36.

- [41] SUGASAWA S. et SAKIOTOMIMATSU. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1944, **64**, 5; 1948, **68**, 93.
- [42] HALL D. M., MAHBOOD S. et TURNER E. E. — *J. Chem. Soc.*, 1950, 1842.
- [43] OSBOND J. M. — *J. Chem. Soc.*, 1951, 3464.
- [44] OSBOND J. M. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 4785.
- [45] BARBIER A. M. et RUMPF P. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1953, 293.
- [46] ROBINSON R. et SUGASAWA S. — *J. Chem. Soc.*, 1931, **134**, 3163.
- [47] KONDO T. et KONDO H. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1928, **48**, 56.
- [48] TSATSAS G. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 884.
- [49] *Organic Syntheses*. Vol. global II, p. 143.
- [50] SPATH E., RIEDL K. et KUBICZEK G. — *Monatsh*, 1948, **79**, 72.
- [51] BUCK J. S. et PERKIN W. H. — *J. Chem. Soc.*, 1924, **125**, 1675.
- [52] KINDLER K. et GEHLHAAR E. — *Arch. Pharm.*, 1936, **274**, 377.
- [53] BIDE A. E. et WILKINSON P. A. — *J. Soc. Chem. Ind.*, 1945, **64**, 84.
- [54] BISCHLER A. et NAPIERALSKI B. — *Ber.*, 1893, **26**, 1903.
- [55] PICTET A. et KAY F. W. — *Ber.*, 1909, **42**, 1973.
- [56] PICTET A. et FINKELSTEIN M. — *C. R.*, 1909, **148**, 925.
- [57] PICTET A. et GAMS A. — *Ber.*, 1909, **42**, 2943.
- [58] SPATH E. et POLGAR N. — *Monatsh*, 1929, **51**, 190.
- [59] SCHAFF et BAYERLE H. — *Ann.*, 1934, **513**, 190.
- [60] SPATH E. — *Ber.*, 1929, **62**, 1021.
- [61] SPATH E. et DENGEL F. — *Ber.*, 1938, **71**, 113.
- [62] CORNFORTH J. W., HUGHES G. K. et LIONS F. — *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 1939, **72**, 228.
- [63] DECKER H. et BECKER P. — *Ann.*, 1911, **382**, 369.
- [64] DECKER H., KROPP W., HOYER H. et BECKER P. — *Ann.*, 1913, **395**, 299.
- [65] SPATH E., BERGER F. et KUNTARA W. — *Ber.*, 1930, **63**, 134.
- [66] WHALEY W. M. et HARTUNG W. H. — *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 650.
- [67] SPATH E. et EPSTEIN H. — *Ber.*, 1926, **59**, 2791.
- [68] SUGASAWA S. et TACHIKAWA R. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1954, **74**, 619.
- [69] YOSHIDA N. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1954, **74**, 625.
- [70] SUGASAWA S. et YOSHIDA N. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1954, **74**, 633.
- [71] CHILD R. et PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc.*, 1929, **132**, 2010.
- [72] OSBOND J. M. — *J. Chem. Soc.*, 1951, 3464.
- [73] PERKIN W. H. et WEIZMANN C. — *J. Chem. Soc.*, 1906, **89**, 1649.
- [74] MORGAN G. T. et WALTON E. — *J. Chem. Soc.*, 1933, **136**, 91.
- [75] BLAISE E. et KOEHLER A. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1909, **5**, 681.
- [76] *Organic Syntheses*, 1946, **26**, 52.
- [77] MERCHANT R., WICKERT J. W. et MARRE C. S. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1927, **49**, 1830.
- [78] VAVON G., DULOU R. et LOZAC'H N. — *Manipulations de Chimie Organique*, p. 35.
- [79] ROBINSON G. M. — *J. Chem. Soc.*, 1915, **107**, 273.
- [80] KAUFMAN E., ELIEL E. et ROSENBRANZ J. — *Ciencia (Mex.)*, 1946, **7**, 136.
- [81] SPATH E. et BREUSH F. — *Monatsh*, 1928, **50**, 349.
- [82] VAVON G., DULOU R. et LOZAC'H N. — *Manipulations de Chimie Organique*, p. 229.
- [83] GATTERMANN L. — *Manuel pratique de Chimie Organique*, p. 107.
- [84] PYMAN F. L. — *J. Chem. Soc. Ind.*, 1937, **56**, 789.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

POINTAGE DES MAXIMA ET MINIMA DES BANDES D'ABSORPTION

Vu et approuvé :

Paris, le 25 Mars 1955

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÈRES.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

